

**Zum quantitativen Nachweis der
Fluoridausscheidung im Harn bei Kindern
und alten Menschen**

Vorgelegt

von

Herbert Baumbach

aus

Bamberg

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546219_0070

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der
Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

ZUM QUANTITATIVEN NACHWEIS DER FLUORID-
AUSSCHIEDUNG IM HARN BEI KINDERN UND
ALTEN MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Herbert Baumbach
aus
Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1981

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG
2. FLUOR UND KNOCHEN
3. PROBLEMSTELLUNG
4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN
 - 4.1 Material
 - 4.2 Methoden
 - 4.3 Eichung
 - 4.4 Richtigkeit
 - 4.5 Präzision
 - 4.6 Analytische Bestimmung
 - 4.7 Ergebnisse
 - 4.8 Statistische Auswertung
5. DISKUSSION
6. ZUSAMMENFASSUNG

1. EINLEITUNG

Das Element Fluor und seine Verbindungen haben in jüngster Zeit eine zunehmende Bedeutung in Industrie und Technik erlangt. Dies beweist auch ein Anstieg der entschädigten Berufskrankheiten durch Fluor und seine Verbindungen von 0 zwischen 1970 und 1972 auf 6 zwischen 1973 und 1975 (WAGNER, 1979). Die chronischen Erkrankungen durch Fluor und seine Verbindungen werden Fluorosen genannt. Bei langdauernder Aufnahme - auch geringer Dosen - können Veränderungen des Knochens in Form von Osteosklerose - selten auch Osteoporose - auftreten.

In den letzten Jahren sind mehrere Leit- und Richtwerte für die verschiedenen Schadstoffe in der Luft und im biologischen Material erarbeitet worden: In den "Technischen Regeln für gefährliche Arbeitsstoffe 506" sind die Einwirkungskriterien für Fluor und fluorhaltige Stoffe niedergelegt worden (Arbeitsstoffverordnung, 1975). Eine Einwirkung ist insbesondere dann anzunehmen, wenn mehr als 5 % der Beschäftigten Fluoridausscheidungen von über 5 mg/l Urin aufweisen. Dieser Wert ist nicht identisch mit dem Grenzwert der Berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach G 34. (Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen, 1971). Hier ist als tolerierbarer Wert für fluoridexponierte Personen eine Ausscheidungsmenge von 15 mg F⁻/l Urin verzeichnet.

2. FLUOR UND KNOCHEN

Insgesamt beträgt der anorganische Anteil am Knochengewebe 70 %, weitere 20 % sind organische Bestandteile, 10 % sind Wasser. Das Element Fluor - einmal in den Knochen gelangt - stellt als Fluorapatit zusammen mit Carbonatapatit, Calciumcarbonat und Magnesiumcarbonat etwa 10 % des anorganischen Knochenanteils dar. Die verbleibenden 90 % bestehen aus Hydroxylapatit (BUDDECKE, 1973). Die Zusammensetzung des Knochens ist zum einen abhängig vom Alter und der Lokalisation im Organismus und zum anderen vom Stoffwechsel. Dies bedeutet, daß der Knochen in bestimmten Altersabschnitten Veränderungen durchgemacht. So ist die Umbaubilanz bis zum 20. Lebensjahr positiv (d.h. die Osteoblastentätigkeit überwiegt), vom 20. - 50. Lebensjahr ausgeglichen und ab dem 50. Lebensjahr negativ (herabgesetzte Osteoblastentätigkeit, bzw. gesteigerte Osteoklastenaktivität) bis hin zur senilen physiologischen Involutionsosteoporose. Die Steuerung dieser Vorgänge erfolgt durch Hormone und Vitamine wie Parathormon, Calcitonin, Calciferol, Retinol und Ascorbin. So wird z.B. das Längenwachstum des Knochens durch ein Ansteigen der Geschlechtshormone mit beginnender Pubertät gebremst. (BUDDECKE 1973, SANDRITTER - BENEKE 1974, SIEGENTHALER 1976). In Tabelle 1 finden sich Angaben zum normalen Längenwachstum in Abhängigkeit vom Lebensalter (s. Seite 5).

Abgesehen vom Längenwachstum unterliegt der Knochen auch einem ständigem Auf- und Abbau. Es handelt sich um ein Fließgleichgewicht. Nur so kann der Knochen seine wichtige Aufgabe der Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts erfüllen. Das Hydroxylapatit ermöglicht einen ständigen Austausch von etwa 0,3 % des Knochencalciums und -phosphats mit dem des Blutplasmas. Darüber hinaus kann das Hydroxylapatit an seiner Kristalloberfläche Natrium absorbieren, das dann wieder zur Säure-Basen-Regulation zur Verfügung steht. Ebenso können Schwermetalle wie Blei und Uran ins Apatit eingebaut werden. Fluorid schließlich wird als Fluorapatit in den Knochen und auch in die Zahnschmelz aufgenommen. Das Knochengewebe unterliegt also einem dynamischen Auf- und Abbau mit einem Überwiegen der Aufbauphase im Kindes- und Schulalter (bis 15 Jahre) und einem Überwiegen der Abbauphase im Senium (ab der 5. Dekade). Dabei ist Fluorapatit stets Baustein des Knochenminerals. Unter Berücksichtigung der Pharmakodynamik sollte Fluorid daher in der Knochenaufbauphase vermehrt in den Knochen eingelagert werden und somit in geringerer Konzentration im Serum vorhanden sein. Die Urinfluoridausscheidung sollte demzufolge geringer sein. In der Knochenabbauphase ist dann eine höhere Fluoridkonzentration im Serum zu erwarten und entsprechend auch eine höhere Urinfluoridausscheidung. In diesem Sinn fanden SINGER und OPHAUG (1979) eine signifikant höhere Konzentration an Gesamtfluorid (bedingt durch den höheren Anteil an Fluoridionen) im Plasma über 60-jähriger

Personen im Vergleich zu jüngeren Personen.

TABELLE 1

NORMALES LÄNGENWACHSTUM (BEI KNABEN)

(NACH JOPPICH, 1955)

Ende des Lebensjahres	Länge (cm)	Zuwachs (cm)
Geburt	50	-
1	74	24
2	85	11
3	94,5	9,5
4	101	5,5
5	107	6
6	113	6
7	118,5	5,5
8	123	4,5
9	128	5
10	134	6
11	138,5	4,5
12	143,5	5
13	148	4,5
14	155	7

3. PROBLEMSTELLUNG

Die Pharmakokinetik des Fluorions zeigt, daß oral aufgenommenes Fluorid im Körper rasch absorbiert wird und nur eine kurzzeitige und geringe Erhöhung des Blutspiegels resultiert. Entscheidend ist die in kurzer Zeit erfolgende Ausscheidung über die Niere, sowie die außerordentlich schnelle Ablagerung von cirka 50 % der aufgenommenen Menge an Fluorid im Skelett als Fluorapatit nach einem Ionenaustauschmechanismus (HEFFTER, HEUBNER 1966). Physiologischerweise wird Fluorid über das Trinkwasser, die Nahrung (bspw. besonders stark mit Tee und Seefisch) und die Luft dem Magen-, Darm- und Atmungs-trakt zugeführt. Die mittlere tägliche Fluoridaufnahme beträgt 1,31 mg, wobei mit der Nahrung 1,0 mg, mit dem Trinkwasser 0,3 mg und der Luft 0,1 mg aufgenommen werden sollen (KETTNER, 1978). Da das Fluor also unter normalen Lebensbedingungen von außen zugeführt wird, sind regionale und altersabhängige Schwankungen der Konzentration im biologischen Material zu erwarten. Die Beziehung zwischen Ablagerung des Fluorides im Knochen und Ausscheidung im Urin wirft nun ein besonderes theoretisches Problem auf: Kinder und Jugendliche, die sich in der Wachstumsphase befinden, könnten durch die vergrößerte Knochenbildungsaktivität das exogen zugeführte Fluor verstärkt in den Knochen einbauen und somit im Mittel niedrigere Urinfluoridausscheidungen aufweisen als ältere Personen

(>50 Jahre), die mit physiologischer Altersosteoporose (also verstärktem Knochenabbau) eine erhöhte Urinfluoridausscheidung zeigen sollten. Im Rahmen dieser Arbeit sollen Fluoridbestimmungen bei Kindern (bis 15 Jahre) und älteren Menschen (> 50 Jahre) durchgeführt, und die Ergebnisse miteinander verglichen werden. Gleichzeitig ergeben sich dabei Normalwerte für die Fluoridausscheidung im Urin bei Probanden aus dem fränkischen Raum. In den Proben werden die Konzentrationen in $\mu\text{g/ml}$ bestimmt.

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4.1 Material

Bei den Probanden handelt es sich in beiden Gruppen um Klinikpatienten. Erkrankte mit Stoffwechsel- beziehungsweise Knochenleiden, Tumor- und Intensivpatienten wurden ebenso wie Patienten die fluorhaltige Medikamente (Cortisonderivate, Psychopharmaka) erhielten oder einer Diuresebehandlung unterlagen nicht in das Untersuchungskollektiv aufgenommen. Um tageszeitliche Ausscheidungsschwankungen, beziehungsweise Diureseeffekte zu kompensieren, gelangte 24-h-Urin zur Untersuchung, der in verschraubbaren 2-Liter-Polyäthylen-Gefäßen nach Anleitung durch das Pflegepersonal gesammelt wurde. |

4.2 Methode

Direkte potentiometrische Bestimmung von anorganischem Fluorid im Urin mittels einer ionenselektiven Elektrode. Messung der Fluoridkonzentration bei definiertem pH, konstanter Ionenstärke und Anwesenheit von Substanzen, die stabile Fluorkomplexe dekomplexieren können. (Verwendung von Total Ion - Strength - Adjustment Buffer = TISAB) - (ZOBER und SCHALLER 1976). Eine gesättigte Kalomelelektrode dient als Bezugsselektrode. Als Eichlösungen finden wäßrige NaF-Lösungen Verwendung, die in gleicher Weise wie die Urinproben behandelt werden.

4.3 Eichung

4.3.1 Herstellung des TISAB

In einem 1-l-Becherglas werden in 500 ml deionisiertem Wasser 57 ml Eisessig, 58 g Natriumchlorid und 300 mg Trinatriumcitrat $\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ unter Rühren gelöst, eine Glaselektrode eingetaucht und portionsweise (insgesamt ca. 100 ml) 10 n Natriumhydroxid zugetropft, bis das pH-Meter einen pH-Wert von 5,5 anzeigt. In einem 1-l-Meßkolben wird mit deionisiertem Wasser bis zur Marke aufgefüllt und anschließend in ein verschraubbares 1-l-Polyäthylen (=PÄ) -Gefäß überführt. Bei kühler Lagerung

ist der TISAB-Puffer unbegrenzt haltbar.

4.3.2 Herstellung der Stammlösung

3 g Natriumfluorid p.a. werden über Nacht bei ca. 100°C getrocknet und im Exsiccator erkalten gelassen. 2,210 g Natriumfluorid werden in einem Wägeschiffchen abgewogen, in einen 1-l-Meßkolben überführt und zur Marke in deionisiertem Wasser gelöst. Diese Stammlösung von 1 mg F^- /ml wird in einem verschraubbaren PÄ-Gefäß aufbewahrt. Im Kühlschrank ist sie unbegrenzt haltbar.

4.3.3 Herstellung der Eichlösungen

Zur Herstellung der Eichlösungen wird die auf Raumtemperatur gebrachte Stammlösung (1 mg F^- /ml) verwendet:

Stammlösung - auffüllen mit deionisiertem - ergibt
Wasser zu

10 ml	100 ml	Standard I (100 $\mu g F^+$ /ml)
-------	--------	----------------------------------

Dieser Standard I wird zur Eichkontrolle und zur Herstellung weiterer Verdünnungen verwendet. Bei Lagerung im Kühlschrank ist er eine Woche haltbar. Alle weiteren

Eichlösungen sollen jeweils frisch vor der Eichung angesetzt werden.

Aus Standard Nr. I - auffüllen mit-	ergibt Standard
zu pipettieren	deionisiertem
	Wasser zu

5 ml	10 ml	Nr. II	(50 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)
2 ml	10 ml	Nr. III	(20 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)
5 ml	50 ml	Nr. IV	(10 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)

Aus Standard Nr. IV
zu pipettieren

5 ml	10 ml	Nr. V	(5 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)
2 ml	10 ml	Nr. IV	(2 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)
5 ml	50 ml	Nr. VIII	(1 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)

Aus Standard Nr. VII
zu pipettieren

5 ml	10 ml	Nr. VIII	(0,5 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)
2 ml	10 ml	Nr. IX	(0,2 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)
1 ml	10 ml	Nr. X	(0,1 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)

Alle Eichlösungen müssen in verschraubbaren
100-ml-PÄ-Gefäßen aufbewahrt werden.

4.3.4 Eichkurve

Vor der Eichung wird die F^- -spezifische Elektrode (Fa. Orion) einige Stunden in die Standardlösung Nr. I gebracht und so konditioniert. Anschließend taucht man die Elektrode in deionisiertes Wasser und trocknet sie mit weichem Papier ab. Zur Eichung pipettiert man 5 ml TISAB + 5 ml Standard Nr. I in das PÄ-Schälchen, taucht Fluorid- und Kalomelvergleichselektrode bis kurz unter die Flüssigkeitsoberfläche ein und rührt 10 Minuten. Nun wird zu diesem Standard ($100 \mu g F^-/ml$) der Nullpunkt gewählt und die Temperatur festgestellt. Nach weiteren 30 Minuten wird - bei dauerndem Rühren und Temperaturkontrolle - der Nullpunkt, wenn nötig, nachgestellt.

Im allgemeinen sollte jeweils nach 2 - 8 Stunden eine Eichkontrollmessung des Nullpunktes mit dem Standard Nr. I in die Meßreihe eingeführt werden. Nach längeren Meßpausen sollten mindestens 3 Werte der Eichkurve überprüft werden. Die Anzeigestabilität ist weitgehend eine Funktion des Alters und der Qualität der jeweiligen Elektrode.

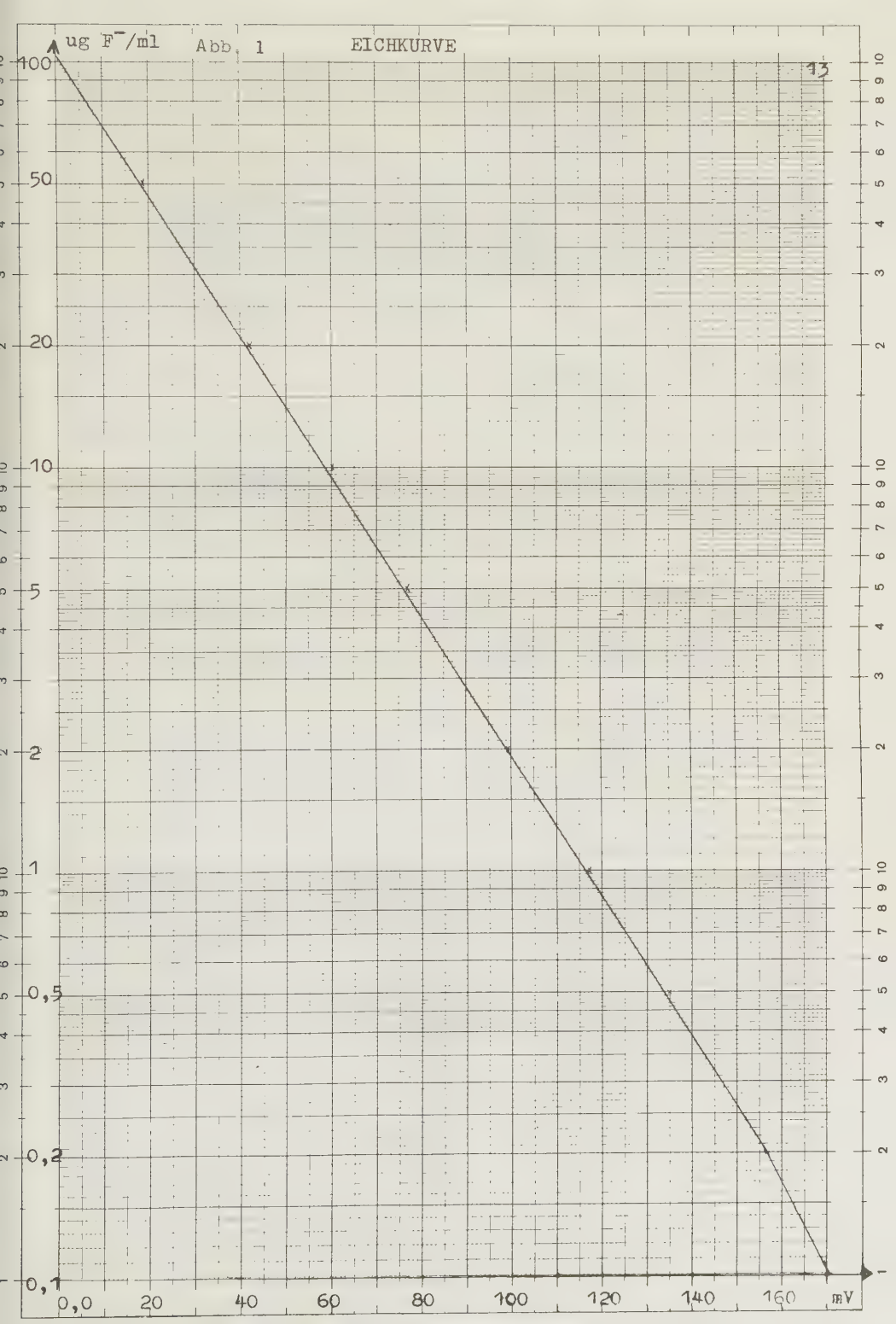
Anschließend werden in 3fach-Messungen - wie oben beschrieben - von Standard Nr. I beginnend, alle Eichkonzentrationen vermessen. Die Einstellungszeit des mV-Meters zur Konstanz ist kürzer, wenn von verdünnten zu konzentrierten Lösungen übergegangen wird. Die Temperatur der Meßlösung muß konstant bleiben. Unterschiede von $2^{\circ}C$ entsprechen 0,5 mV. Die gefundenen Werte zur Erstellung der Eichkurve sind Tabelle 2

zu entnehmen. Die Mittelwerte werden auf der linearen Abszisse eines DIN A 3 halblogarithmischen Papiers aufgetragen, die zugehörigen F^- -Konzentrationen auf der logarithmischen Ordinate. Die Steigung soll ca. 57 mV pro Dekade betragen. Zwischen 100 $\mu g F^-/ml$ und 0,2 $\mu g F^-/ml$ ist die Kurve linear. Außerhalb dieses Bereichs treten Abweichungen je nach verwendeter Elektrode auf. (Eichkurve s. S. 13) Eine mit entsprechend F^- -dotiertem Urin angefertigte Eichkurve entspricht der wässrigen Eichreihe. In Tabelle 2 finden sich die Mittelwerte zur Erstellung der wässrigen Eichkurve.

TABELLE 2

MITTELWERTE ZUR ERSTELLUNG DER WÄSSRIGEN EICHKURVE

Fluoridkonzentration $\mu g F^-/ml H_2O$	Mittelwert der Messungen (mV)
0,1	170,5
0,2	156,6
0,5	135,0
1	117,3
2	99,5
5	77,0
10	60,1
20	42,0
50	18,8
100	0,0



4.4 Richtigkeit

Zusatzversuche zur Bestimmung der Richtigkeit wurden in drei Konzentrationsbereichen durchgeführt.

- I. Normalbereich
- II. Exponierter Bereich
- III. Toxischer Bereich

Für jeden Bereich wurden 2 Bestimmungen durchgeführt. Die erhaltenen Werte finden sich in Tabelle 3.

TABELLE 3

RICHTIGKEIT - ZUSAMMENSTELLUNG DER MEßERGEBNISSE

Probe	Zusatz $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$	mV	gefunden $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$	wiedergef. $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$	%
I	1	127,4 104,0	0,66 1,66	1	100
II	4	94,0 69,0	2,46 6,60	4,14	103
III	20	50,6 28,9	13,8 32,5	18,6	93,5

Daraus ergibt sich:

Richtigkeit im Normalbereich: $0,66 \mu\text{g F}^-/\text{ml}$ - 100 %

Richtigkeit im Expositionsbereich:

$2,46 \mu\text{g F}^-/\text{ml}$ - 103 %

Richtigkeit im toxischen Bereich:

$13,8 \mu\text{g F}^-/\text{ml}$ - 93,5 %

4.5 Präzision

Zur Bestimmung der Präzision in der Serie wurde 20mal ein Urin analysiert. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 4 aufgezeichnet.

TABELLE 4

PRÄZISIONSMESSUNG

Messung	mV	$\mu\text{g F}^-/\text{ml}$
1	147,5	0,30
2	148,0	0,29
3	148,3	0,29
4	148,5	0,28
5	147,0	0,28
6	148,9	0,28
7	148,9	0,28
8	149,0	0,28
9	149,0	0,28
10	149,0	0,28
11	150,0	0,27
12	149,0	0,28
13	149,1	0,28
14	149,9 ¹	0,27
15	149,8	0,27
16	150,0	0,27
17	150,0	0,27
18	150,6	0,26
19	150,8	0,25
20	150,4	0,26

Die Auswertung ergibt einen Mittelwert für $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$ Urin von 0,276 ($\bar{x}$) und eine Standardabweichung von 0,01 (s), somit einen Paersonschen Variabilitätskoeffizienten von 3,62 (%). Der Streubereich beträgt $\pm 7,24 \%$.

4.6 Analytische Bestimmung

4.6.1 Arbeitsweise

5 ml TISAB-Puffer + 5 ml Urin aus der gut gemischten 24-h-Probe werden in ein PÄ-Gefäß pipettiert. Die meßbereiten Elektroden werden bis knapp unter die Flüssigkeitsoberfläche eingeführt. Es wird 10 Minuten gerührt. Das PÄ-Gefäß muß auf einer Kork- oder Asbestplatte stehen, um Temperatureffekte durch den Rührmotor zu vermeiden. Die Meßtemperatur muß gleich der Eichtemperatur sein. Lediglich im Bereich von kleiner 0,2 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$ Urin (Normalwerte) tritt die Konstanz erst nach 10 - 20 Minuten ein.

Reinigung der Elektroden nach jeder Messung: Kurzes Eintauchen in deionisiertes Wasser, abtrocknen mit weichem Papier.

Von Zeit zu Zeit sollte eine Kontrolle mit 5 ml TISAB + 5 ml des verwendeten deionisierten Wassers eingeschoben werden, um eine Fluoridfreiheit der verwendeten Lösungen zu gewährleisten. Die Anzeige muß dabei außerhalb des gewählten Meßbereiches liegen (hier 180 mV).

4.6.2 Berechnung des Analysenergebnisses

Die Werte können direkt in $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$ Urin aus der Eichkurve abgelesen werden. Es ist üblich auf die 24-h-Menge umzurechnen (mg).

4.7 Ergebnisse

In Tabelle 5 finden sich die Urin-Fluorid-Konzentrationen bei Gruppe I (Erwachsene ab 50 Jahren) in $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$ und $\text{mg F}^-/24\text{-h-Urin}$. (s. S. 18)

In Tabelle 6 finden sich die Urin-Fluorid-Konzentrationen bei Gruppe II (Kinder bis 15 Jahren) in $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$ und $\text{mg F}^-/24\text{-h-Urin}$. (s. S. 19)

4.8 Statistische Auswertung

Mit Hilfe des nichtparametrischen Tests nach WILCOXON - MANN und WITHNEY wurde geprüft, ob sich die mittleren Werte in $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$ Urin beider Gruppen unterscheiden. Mit dem kritischen U-Wert von 1178.000- ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Fluoridkonzentration im 24-h-Urin. Bei der Auswertung des Tests auf die Gesamtausscheidung von Fluorid (mg/die) ergab sich ein kritischer U-Wert von 776.5 ++ und

URIN-FLUORID-KONZENTRATION BEI GRUPPE I
(Erwachsene ab 50 Jahren)

Probanden- -Nummer	Konzentration $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$	Gesamtfluorid $\text{mg F}^-/24\text{-h-Urin}$	Alter (Jahre)
1	0,32	0,24	58
2	0,50	0,39	63
3	0,34	0,54	54
4	0,21	0,21	89
5	0,43	0,39	54
6	0,18	0,10	59
7	0,43	0,39	59
8	0,25	0,12	63
9	0,26	0,18	69
10	0,28	0,28	76
11	0,31	0,30	58
12	0,34	0,17	55
13	0,34	0,27	63
14	0,34	0,51	72
15	0,34	0,51	76
16	0,65	0,32	67
17	0,22	0,33	64
18	0,42	0,42	83
19	0,32	0,22	74
20	0,38	0,49	78
21	0,36	0,28	61
22	0,25	0,12	75
23	0,23	0,21	64
24	0,25	0,12	58
25	0,42	0,30	77
26	0,21	0,13	79
27	0,36	0,31	77
28	0,44	0,30	77
29	0,41	0,20	80
30	0,96	0,38	70
31	0,20	0,32	62
32	0,39	0,19	70
33	0,19	0,13	60
34	0,41	0,45	66
35	0,29	0,46	62
36	0,46	0,23	68
37	0,29	0,31	69
38	0,51	0,20	73
39	0,24	0,16	65
40	0,23	0,16	73
41	0,25	0,21	65
42	0,15	0,13	66
43	0,48	0,76	76
44	0,12	0,06	65
45	0,17	0,25	67
46	0,34	0,17	65
47	0,08	0,08	69
48	0,29	0,34	56
49	0,13	0,06	81
50	0,22	0,22	56

URIN-FLUORID-KONZENTRATION BEI GRUPPE II
 (Kinder bis 15 Jahre)

Probanden- -Nummer	Konzentration $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$	Gesamtfluorid $\text{mg F}^-/24\text{-h-Urin}$	Alter (Jahre)
1	0,36	0,11	3
2	0,26	0,17	5
3	0,22	0,10	8
4	0,12	0,09	4
5	0,33	0,17	11
6	0,24	0,16	3
7	0,20	0,24	2
8	0,30	0,60	2
9	0,33	0,21	1
10	0,39	0,11	9
11	0,31	0,03	0,4
12	0,10	0,01	0,7
13	0,30	0,10	0,3
14	0,05	0,01	0,05
15	0,19	0,48	13
16	0,32	0,32	11
17	0,44	0,31	10
18	0,08	0,13	10
19	0,31	0,31	12
20	0,20	0,24	11
21	0,68	0,40	14
22	0,24	0,22	9
23	0,39	0,39	13
24	0,21	0,08	6
25	0,24	0,12	8
26	0,31	0,21	9
27	0,29	0,13	6
28	0,32	0,19	9
29	0,17	0,05	8
30	0,45	0,13	7
31	0,23	0,09	10
32	0,25	0,12	4
33	0,24	0,12	9
34	0,31	0,21	13
35	0,32	0,28	14
36	0,10	0,10	9
37	0,38	0,20	8
38	0,28	0,16	9
39	0,48	0,17	9
40	0,54	0,35	7
41	0,42	0,07	3
42	0,41	0,12	9
43	0,38	0,07	7
44	0,39	0,09	4
45	0,51	0,51	12
46	0,31	0,44	9
47	0,27	0,09	8
48	0,37	0,18	11
49	0,30	0,10	9
50	0,50	0,56	7

damit ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, der jedoch auf der größeren Urinmenge der Erwachsenen beruht und damit für unsere Fragestellung unbedeutend ist. In Tabelle 7 finden sich die Klassengrenzen und die Summenhäufigkeit der Urin-Fluoridkonzentration in $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$ bei 50 Kindern zwischen 0,05 und 15 Jahren.

TABELLE 7

HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER URINFLUORIDKONZENTRATION
IN $\mu\text{g F}^-/\text{ML}$ BEI 50 KINDERN ZWISCHEN 0,05 UND
15 JAHREN

Klassengrenzen ($\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)	Summenhäufigkeit
0,00 - 0,04	0
0,05 - 0,09	2
0,10 - 0,14	3
0,15 - 0,19	2
0,20 - 0,24	9
0,25 - 0,29	5
0,30 - 0,34	13
0,35 - 0,39	7
0,40 - 0,44	3
0,45 - 0,49	2
0,50 - 0,54	3
0,55 - 0,59	0
0,60 - 0,64	0
0,65 - 0,69	1

Es ergibt sich daraus:

1. Median: 0,31 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$
2. Zentraler 66%-Bereich: 0,20 - 0,42 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$
3. Kleinster Wert: 0,05 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$
4. Größter Wert: 0,68 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$

In Abbildung 2 ist die Summenhäufigkeit und Häufigkeitsverteilung der Urin-Fluoridkonzentration bei Kindern im Histogramm aufgetragen. (s. S. 22)

In Tabelle 8 finden sich die Klassengrenzen und die Summenhäufigkeit des Gesamtfluoridgehaltes in mg/die im 24-h-Sammelurin bei 50 Kindern zwischen 0,05 und 15 Jahren.

TABELLE 8

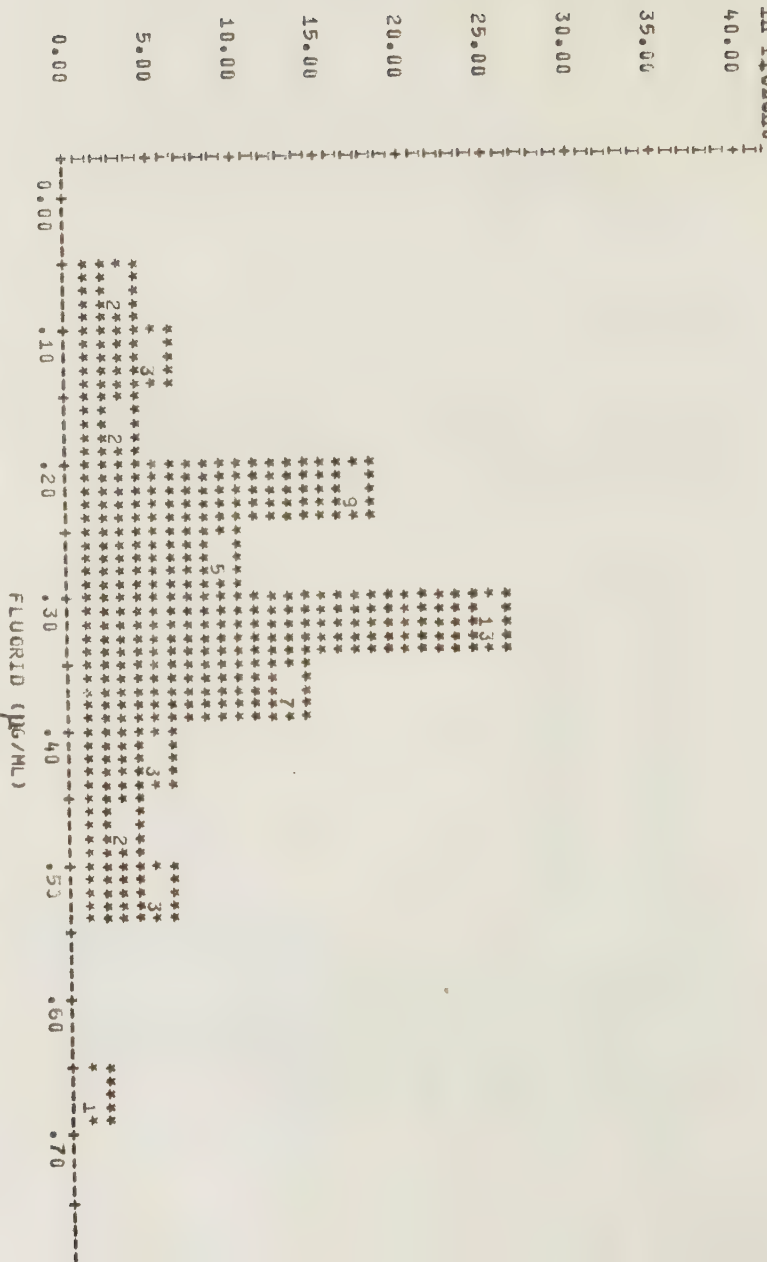
HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES GESAMTFLUORIDGEHALTES
IN MG/DIE IM 24-H-SAMMELURIN BEI 50 KINDERN
ZWISCHEN 0,05 UND 15 JAHREN

Klassengrenzen (mg/die)	Summenhäufigkeit
0,00 - 0,04	3
0,05 - 0,09	8
0,10 - 0,14	13
0,15 - 0,19	7
0,20 - 0,24	7
0,25 - 0,29	1
0,30 - 0,34	3
0,35 - 0,39	2
0,40 - 0,44	2
0,45 - 0,49	1
0,50 - 0,54	1
0,55 - 0,59	1
0,60 - 0,64	1

Es ergibt sich:

1. Median: 0,17 mg F⁻/die
2. Zentraler 66%-Bereich: 0,09 - 0,35 mg F⁻/die
3. Kleinster Wert: 0,01 mg F⁻/die
4. Größter Wert: 0,60 mg F⁻/die

Häufigkeitsverteilung in Prozent



ABILDUNG 2

SUMMENHÄUFIGKEIT UND HÄUFIGKEITSVERTEILUNG
DER URINFLUORIDKONZENTRATION BEI KINDERN IM
HISTOGRAMM

In Abbildung 3 ist die Summenhäufigkeit und die Häufigkeitsverteilung des Gesamtfluoridgehaltes bei Kindern im Histogramm aufgetragen. (s. S. 24)

In Tabelle 9 finden sich die Klassengrenzen und die Summenhäufigkeit der Urin-Fluoridkonzentration in $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$ bei 50 Erwachsenen ab 50 Jahren.

TABELLE 9

HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER URINFLUORIDKONZENTRATION
IN $\mu\text{g F}^-/\text{ML}$ BEI 50 ERWACHSENEN AB 50 JAHREN

Klassengrenzen ($\mu\text{g F}^-/\text{ml}$)	Summenhäufigkeit
0,00 - 0,04	0
0,05 - 0,09	1
0,10 - 0,14	2
0,15 - 0,19	4
0,20 - 0,24	7
0,25 - 0,29	9
0,30 - 0,34	10
0,35 - 0,39	4
0,40 - 0,44	7
0,45 - 0,49	2
0,50 - 0,54	2
0,55 - 0,59	0
0,60 - 0,64	0
0,65 - 0,69	4
0,70 - 0,74	0
0,75 - 0,79	0
0,80 - 0,84	0
0,85 - 0,89	0
0,90 - 0,94	0
0,95 - 0,99	1

Häufigkeitsverteilung in Prozent

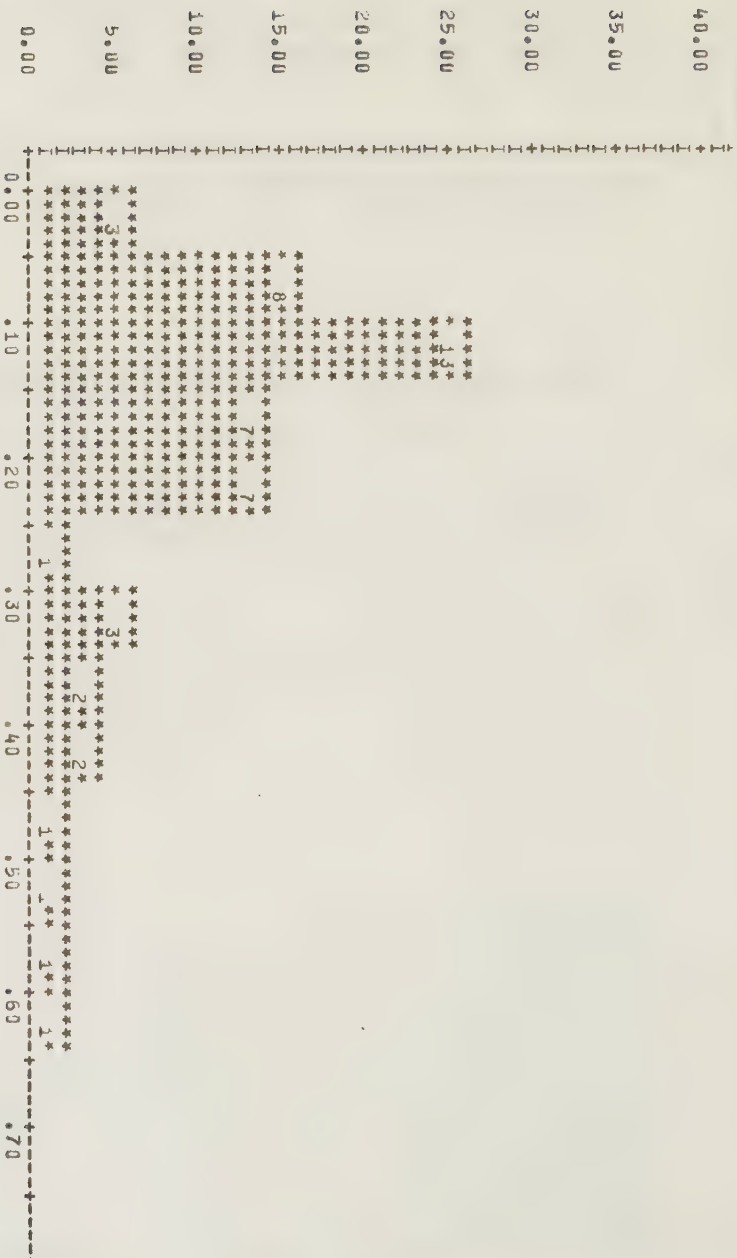


ABBILDUNG 3

SUMMENHÄUFIGKEIT UND HÄUFIGKEITSVERTEILUNG
DES GESAMTFLUORIDGEGHALTES BEI KINDERN IM
HISTOGRAMM

Es ergibt sich:

1. Median: 0,31 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$
2. Zentraler 66%-Bereich: 0,20 - 0,43 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$
3. Kleinster Wert: 0,08 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$
4. Größter Wert: 0,96 $\mu\text{g F}^-/\text{ml}$

In Abbildung 4 ist die Summenhäufigkeit und die Häufigkeitsverteilung der Urin-Fluoridkonzentration bei Erwachsenen im Histogramm aufgetragen.
(s. S. 26)

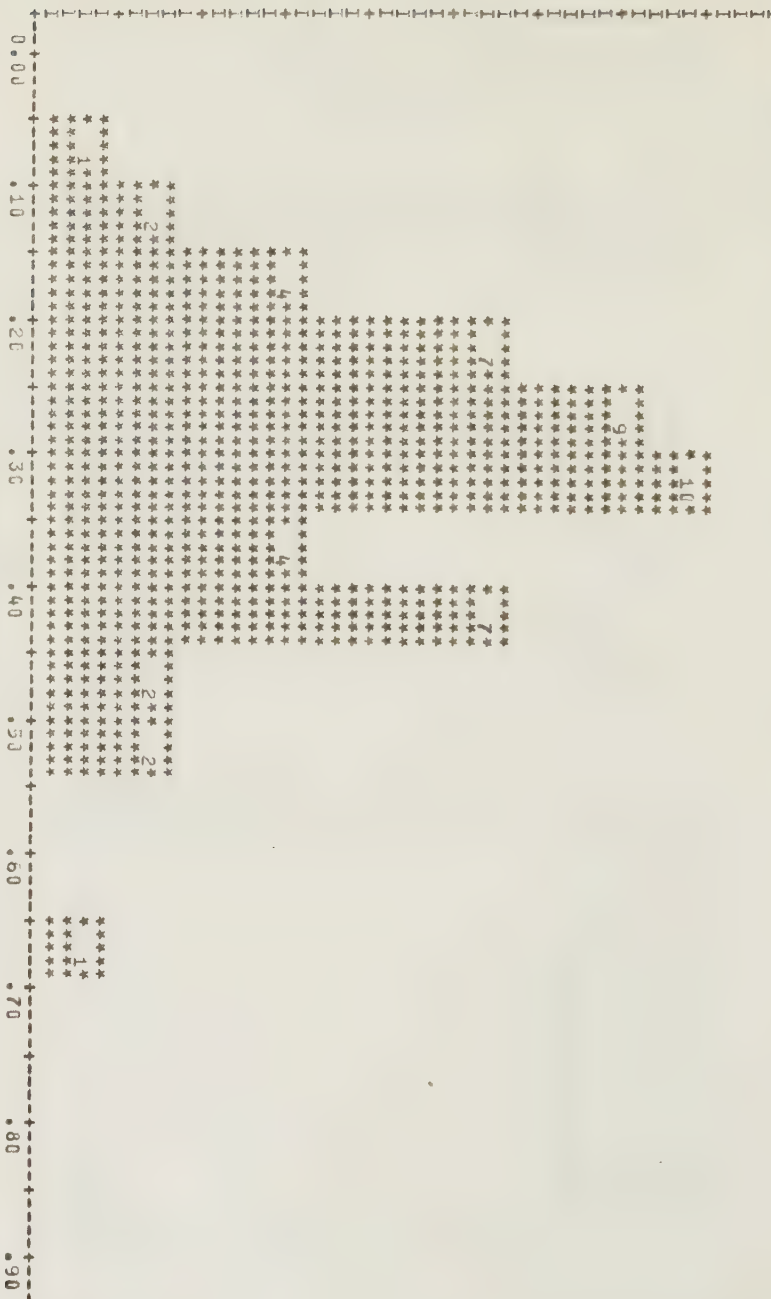
In Tabelle 10 finden sich die Klassengrenzen und die Summenhäufigkeit des Gesamtfluoridgehaltes in mg/die im 24-h-Sammelurin bei 50 Erwachsenen ab 50 Jahren.

TABELLE 10

HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES GESAMTFLUORIDGEHALTES
IN MG/DIE IM 24-H-SAMMELURIN BEI 50 ERWACHSENEN
AB 50 JAHREN

Klassengrenzen (mg/die)	Summenhäufigkeit
0,00 - 0,04	0
0,05 - 0,09	3
0,10 - 0,14	6
0,15 - 0,19	6
0,20 - 0,24	9
0,25 - 0,29	4
0,30 - 0,34	9
0,35 - 0,39	5
0,40 - 0,44	1
0,45 - 0,49	3
0,50 - 0,54	3
0,55 - 0,59	0
0,60 - 0,64	0
0,65 - 0,69	0
0,70 - 0,74	0
0,75 - 0,79	1

Häufigkeitsverteilung
in Prozent



ABILDUNG 4 SUMMENHÄUFIGKEIT UND HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER URINFLUORIDKONZENTRATION
BEI ERWACHSENEN IM HISTOGRAMM

Es ergibt sich:

1. Median: 0,25 mg F⁻/die
2. Zentraler 66%-Bereich: 0,13 - 0,42 mg F⁻/die
3. Kleinster Wert: 0,06 mg F⁻/die
4. Größter Wert: 0,76 mg F⁻/die

In Abbildung 5 ist die Summenhäufigkeit und die Häufigkeitsverteilung des Gesamtfluoridgehaltes bei Erwachsenen im Histogramm aufgetragen.

5. DISKUSSION

Die Untersuchungen zeigen, daß keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Urinkonzentration an Fluorid zwischen Kindern und älteren Menschen bestehen. Dieses Ergebnis ist von zwei Ansatzpunkten her zu diskutieren: Einmal fanden - wie eingangs erwähnt - SINGER und OPHAUG (1979) einen signifikant höheren Fluoridspiegel im Plasma von Personen über 60 Jahren im Vergleich zu jungen Gruppen, zum anderen ergaben die Forschungen von GLOCK et al. (1941), SMITH et al. (1953), WEATHERELL et al. (1966) sowie ZOBER und SCHELLMANN (1975) einen linear mit dem Alter ansteigenden Fluoridgehalt des Knochens. Das erste Ergebnis (SINGER und OPHAUG, 1979) wird von diesen Autoren mit folgenden Überlegungen erklärt: Der Anstieg des Plasmafluoridspiegels im Alter kann resultieren: 1. aus veränderten Ernährungsgewohnheiten, 2. aus

Häufigkeitsverteilung
in Prozent

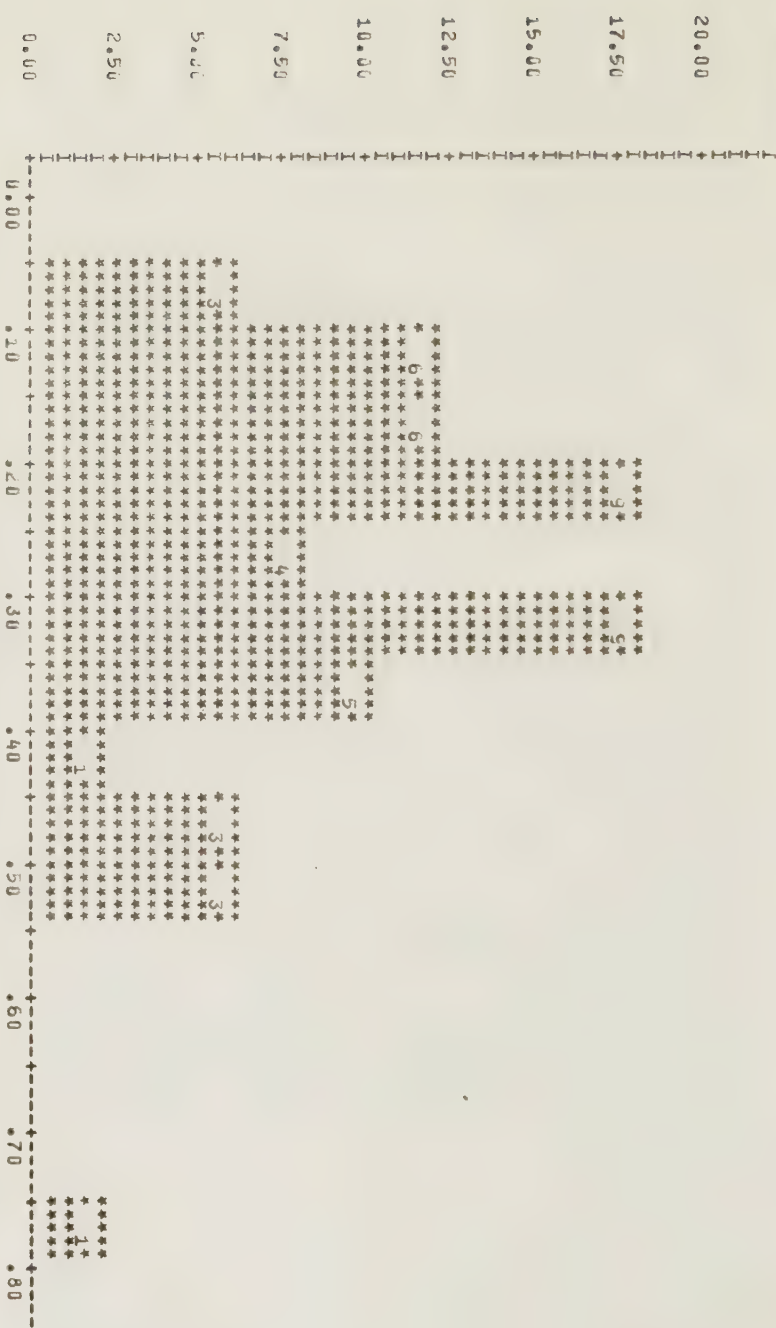


ABBILDUNG 5 SUMMENHÄUFIGKEIT UND HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES GESAMTFLUORIDGehALTES

der verminderten Aufnahmefähigkeit des Knochens für Fluorid aus dem Blut, 3. aus einer verstärkten Knochenabbaurate und damit einer vermehrten Fluoridabgabe ins Blut, beziehungsweise 4. aus einer verminderten Nierenfunktion.

Insgesamt sollte dieser erhöhte Plasmafluoridspiegel - aufgrund der Pharmakodynamik des Fluors - auch zur erhöhten Fluoridausscheidung im Urin führen, wobei zumindest der Mechanismus 3 (die verstärkte Knochenabbaurate) nicht im Einklang mit einem linearen Anstieg des Knochenfluoridgehaltes im Altersgang stünde. In diesem Sinn ergaben sich auch bei Untersuchungen von JACKSON et al. (1958) und BLAYNEY et al. (1962) Plateaubildungen bezüglich des Knochenfluoridgehaltes ab 55 beziehungsweise 60 Jahren. Hier wäre also der verstärkte Knochenabbau durch eine Plateaubildung - d.h. trotz weiterer exogener physiologischer F^- -Zufuhr kein Ansteigen des "Depot-Fluorid" - zu erklären. Gleichzeitig wäre damit der Anstieg von Plasma- bzw. Urinfluoridspiegel erklärbar. Insofern ergänzen die hier vorliegenden Befunde die Ergebnisse von ZOBER und SCHELLMANN (1975) an Personen aus dem fränkischen Raum, die einen weiteren Einbau des Fluorides in den alternierenden Knochen ohne Knochenabbau annehmen. Eine erhöhte renale Ausscheidung ist somit nicht zu erwarten. Ein weiterer Baustein zur Klärung der pharmakodynamischen Verhältnisse wäre die Bestimmung der Plasmafluoridspiegel im Altersgang bei einem Kollektiv im fränkischen Raum. Eine derartige Untersuchung ist bisher wegen der aufwendigen Meßtechnik nicht durchgeführt worden. Die Überarbeitung der bisherigen

Methodik eröffnet jedoch diese Möglichkeit für die Zukunft (ZOBER, CARLS 1980).

Unter den oben angeführten Voraussetzungen sollte keine Erhöhung des Plasmafluoridspiegels im Alter feststellbar sein. Insgesamt ist der Argumentation von SINGER und OPHAUG (1979) anzumerken, daß eine Veränderung der Eßgewohnheit (d.h. Fluoridmehraufnahme) im Alter ebenso unwahrscheinlich angesetzt wie eine deutliche allgemeine Einschränkung der Nierenfunktion, die eine verminderte Fluoridausscheidung zur Folge hätte.

Bei Annahme eines linearen Anstiegs der Knochenfluoridwerte mit dem Alter - wie zuletzt von ZOBER und SCHELLMANN (1975) in statistisch abgesicherten Untersuchungen gefunden wurde - wäre von einem weiteren normalen Einbau des exogenen Fluorids in den Knochen im Altersgang auszugehen. Unter dieser Voraussetzung - also einem nicht erhöhten Knochenabbau - ist auch keine erhöhte Urinfluoridkonzentration im Alter zu erwarten.

Der verstärkte Knochenabbau beziehungsweise die vermindere Aufnahmefähigkeit des Knochens stünde im Gegensatz zum linearen Anstieg der Fluoridkonzentration im alternden Knochen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde im 24-h-Urin bei 50 Kindern (bis 15 Jahre) und bei 50 älteren Menschen (älter als 50 Jahre) die Fluoridkonzentration mit ionenspezifischer Elektrode bestimmt. Die Kinder weisen eine mittlere Ausscheidung von $0,31 \mu\text{g F}^-/\text{ml}$ Urin (66 %-Bereich $0,20 - 0,42$), die älteren Menschen eine mittlere Ausscheidung von ebenfalls $0,31 \mu\text{g F}^-/\text{ml}$ Urin (66 %-Bereich $0,20 - 0,43$) auf. Es ergaben sich also keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Für die Fluorid-Ausscheidung pro Tag ergibt sich mit einem Mittel von $0,17 \text{ mg F}^-/\text{die}$ (Kinder) und $0,25 \text{ mg F}^-/\text{die}$ (Erwachsene) ein signifikanter Unterschied. Dies ist jedoch auf die höhere Gesamturinmenge der Erwachsenen zurückzuführen. Diese Befunde stützen die Untersuchungsergebnisse von ZOBER und SCHELLMANN (1975) wonach im Alter keine Plateaubildung der Fluoridkonzentration im Knochen besteht, das heißt also nicht mit einer derartig erhöhten Knochenabbaurate im Alter zu rechnen ist, die zu einer vermehrten Fluoridausscheidung bei Personen älter als 50 Jahre führt.

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsstoffverordnung - Bundesgesetzblatt I,
Nr. 107 (Anlagen I und II).
2. Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeits-
medizinische Vorsorgeuntersuchungen
Gentner Verlag Stuttgart, ab 1971.
3. BLAYNEY, R.J., BOWERS, R.C., ZIMMERMANN, M.:
A study of fluoride deposition in bone.
J.Dent.Res. 41, 1037 - 1044, (1962).
4. BUDDECKE, E.
Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter, 1973, Berlin-New York
5. GLOCK, G.E., LOWATER, F., MURRAY, M.M.:
The retention and elimination of fluorine in bones
Biochem.J. 35, 1235 (1941).
6. HEFFTER-HEUBNER, H.ed.:
Pharmacology of fluorides. Part 1
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1966
7. JACKSON, Dr., WEIDMANN, S.M.:
Fluorine in human bone related to age and the
water supply in different regions.
J.Path. Bact. 76, 451-459, (1958).

8. JOPFICH, G.
Anatomische und physiologische Besonderheiten im
Säuglings- und Kleinkindesalter.
In: Feer, E.H. Kleinschmidt, Lehrbuch der Kinderheil-
kunde 18. Auflage - Fischer, Stuttgart, 1955.
9. KETTNER, H.:
Fluoride und ihre langfristige Wirkung auf
den Organismus
Staub und Reinhaltung der Luft
38, 456-463, (1978).
10. SANDRITTER, W., BENEKE, G.:
Allgemeine Pathologie, F.K. Schattauer Verlag, 1974
Stuttgart - New York .
11. SCHELLMANN, B., ZOBER, A.:
Normal values of fluoride from a defined region
of the human iliac crest.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 35, 233-244, (1975) .
12. SIEGENTHALER, W. (Hrsg.), ALBRECHT, K.F., (Mitarb.)
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme, Stuttgart, 1976
13. SINGER, L., OPFAUG, R.H.:
Concentrations of ionic, total and bound
fluoride in plasma.
Clin. Chem. 25, 4, 523 - 525 (1979).
14. SMITH, F.A., HODGE, H.C.:
Concentrations of fluoride in human rib and
vertebral samples taken from 158 Autopsies.
In: Heffter-Heubner, H.S., ed., Pharmacology of
Fluorides, Part 1, S. 144 - 145.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1966) .

15. WAGNER, R.:
Die Arbeitsmedizin in der Bundesrepublik
Deutschland
In: Arbeitsmedizin aktuell, Hrsg.: W.Brenner
et al. - Fischer, Stuttgart (1979).
16. WEATHERELL, J.A., WEIDMANN, S.M.:
Fluoride concentrations in cortical bone from
midshaft diaphysis of human femora of different
ages from areas supplied with drinking water
containing less 0.5 ppm F⁻.
In: H.Heffter-Heubner, ed., Pharmacology of
fluorides, Part 1, S. 144 - 145 ;
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, (1966).
17. ZOBEL, A., CARLS, H., SCHALLER, K.H.:
Fluorid, Methode Nr. 3 in: Henschler, D. (Hrsg.)
Analytische Methoden, Analysen im biologischen
Material, Verlag Chemie, Weinheim - Bergstraße,
(1980).
18. ZOBEL, A., SCHALLER, K.H.:
Direkte potentiometrische Bestimmung von Fluorid
im Harn mit ionenselektiver Elektrode;
In: HENSCHLER, D. (Hrsg.) Analysen im biologischen
Material - Verlag Chemie, Weinheim - Bergstraße (1976).

Bei Herrn Professor Dr. H.B. Wuermeling, Direktor des Instituts für Rechtsmedizin, bedanke ich mich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die Übernahme des Koreferates.

Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt danke ich für die Überlassung des Themas und Ihre Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit.

Bei Herrn Dr. Dr. Zober bedanke ich mich für stets gewährte Hilfeleistung.

Lebenslauf

Ich, Herbert Baumbach, wurde am 2. März 1951 in Bamberg geboren. Hier besuchte ich die Volksschule von 1957 bis 1961 und anschließend die Oberrealschule Bamberg bis 1964. In diesem Jahr erfolgte der Umzug meiner Familie nach Nürnberg, wo ich dann das Martin-Behaim-Gymnasium bis zum Abitur 1970 besuchte. Im Wintersemester 1970/71 nahm ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Humanmedizin auf, das ich dort im Februar 1978 mit dem Staatsexamen abschloß. Nach meiner Medizinalassistentenzeit in der Universitäts-Augenklinik Erlangen, der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen und der II. Chirurgie des Klinikums Nürnberg erhielt ich im September 1979 die Approbation. Im Dezember desselben Jahres kam ich zur Bundeswehr, wo ich meinen Grundwehrdienst als Stabsarzt beim Jagdbombergeschwader 34, Memmingerberg bis zum Februar 1981 ableistete. Seit dem 1. März bin ich an der Universitäts-Nervenlinik Erlangen als wissenschaftlicher Assistent beschäftigt.

Druck: Offsetdruckerei Karl Döres, 8520 Erlangen, Jägerstr. 3, Inh. B. Lengenfelder